

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

03.12.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 4 年 1 1 月 1 2 日  
Date of Application:

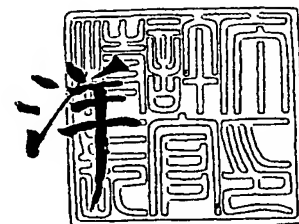
出 願 番 号                      特 願 2 0 0 4 - 3 2 8 5 2 1  
Application Number:  
[ST. 10/C]:                      [ J P 2 0 0 4 - 3 2 8 5 2 1 ]

出      願      人                      太 陽 化 学 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    1 月 2 1 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 P041112-01  
【提出日】 平成16年11月12日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【発明者】  
    【住所又は居所】 三重県四日市市赤堀新町9番5号 太陽化学株式会社内  
    【氏名】 坂口 騰  
【発明者】  
    【住所又は居所】 三重県四日市市赤堀新町9番5号 太陽化学株式会社内  
    【氏名】 ララ ティ  
【発明者】  
    【住所又は居所】 三重県四日市市赤堀新町9番5号 太陽化学株式会社内  
    【氏名】 テータム プラジウムナ ラオ  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000204181  
    【住所又は居所】 三重県四日市市赤堀新町9番5号  
    【氏名又は名称】 太陽化学株式会社  
    【代表者】 山崎 長宏  
    【電話番号】 0593(47)5413  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 055594  
    【納付金額】 16,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

ひじき又はその抽出物を含有することを特徴とする外因系凝固予防組成物。

**【請求項 2】**

ひじき抽出物が、ひじきから水、塩基、酸、親水性溶媒、アセトンからなる群より選ばれた少なくとも 1 種により抽出されていることを特徴とする請求項 1 記載の外因系凝固予防組成物。

**【請求項 3】**

ひじき抽出物の有機溶媒による分画物を含有することを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の外因系凝固予防組成物。

**【請求項 4】**

有機溶媒がメチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、酢酸エチル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、メチルエーテル、メチルイソブチルケトン、ヘキサン、又はクロロホルムからなる群より選ばれた少なくとも 1 種であることを特徴とする請求項 3 記載の外因系凝固予防組成物。

**【請求項 5】**

請求項 1～4 いずれか記載の外因系凝固予防組成物を含有することを特徴とする飲食品。

**【請求項 6】**

請求項 1～4 いずれか記載の外因系凝固予防組成物を含有することを特徴とする医薬部外品。

**【請求項 7】**

請求項 1～4 いずれか記載の外因系凝固予防組成物を含有することを特徴とする医薬品。

【書類名】明細書

【発明の名称】外因系凝固予防組成物

【技術分野】

【0001】

本発明は、ひじき又はその抽出物を含有する外因系凝固予防組成物及びそれを含有する飲食品、医薬部外品及び医薬品に関する。

【背景技術】

【0002】

血栓は、フィブリノーゲンというタンパク質が活性化され、フィブリンに転換されながら、血小板、白血球等と共に、不溶性の重合体となって血管の内壁に固まってできる。身体が正常なときには、この血栓のもととなるフィブリンを溶かす働きをする線溶酵素が血栓予防をして、線溶酵素が不足するとフィブリンを溶解できなくなり、血栓ができるようになる。

形成された血栓は血管に沈着し、血管の断面積を減少させ、血液の循環を阻害し、その結果、血液が細胞及び組織で栄養分と酸素を正常に供給することができず、また、細胞及び組織の老廃物を排出できなくなり、毒性が蓄積される等の問題点が発生するようになる。

血管の中で、血栓といわれる血液の固まり（血液凝固）が引き起こす症状を広義の血栓症（以下、単に「血栓症」と記載した場合は、広義の血栓症をいう）と呼び、血栓が原因になって起こる病態は狭義の血栓症と塞栓症に分けられる。狭義の血栓症は血栓が形成個所で血流を部分的にあるいは完全に閉塞することによる症状で、塞栓症は血栓が形成個所から剥がれて血流によって移動し、他の個所で血流を部分的にあるいは完全に閉塞することによって起こる病態のことを指す。

このような血栓症は血栓が生じた血管の部位によって多様な疾病を誘発するようになる。その中でも特に脳血管や心臓血管に生じた場合には脳卒中、脳出血、脳梗塞、心不全症、心筋梗塞、心臓麻痺等深刻な症状が発生し、半身不随を引き起こし、ひどい場合には死亡することもある。

また、血液凝固の機序にも内因系凝固と外因系凝固がある。内因系凝固は、第XII因子が陰性荷電を持つ内皮下組織に接触し、第XII因子が活性化され、次に第XI因子が活性化第XII因子に活性化され、次々に内因系の凝固因子が活性化され、最終的に第I因子であるフィブリノーゲンが第II因子（プロトロンビン）の活性型であるトロンビンにより限定分解を受け、フィブリンとなり血栓が形成される。外因系凝固は、組織因子と第VII因子により、活性化され、第X因子の活性化からは内因系と共通性凝固機構に移行し、最終的に第I因子であるフィブリノーゲンが第II因子（プロトロンビン）の活性型であるトロンビンにより限定分解を受け、フィブリンとなり血栓が形成される。

【0003】

現在、血栓症を解決するために、血栓の生成を抑制する抗血栓剤及び血栓形成予防剤と、生成された血栓を溶解させる血栓溶解剤の研究開発が主に行われている。

抗血栓剤又は血栓形成予防剤としては、血管壁への血小板の付着を阻害することで血液の凝固を阻害するアスピリン、体内の内因性血液凝固経路を遮断するヘパリン（Heparin）、クマリン（Coumarin）やワルファリン（Warfarin）、等が現在臨床で使われている。また最近はいコサペンタエン酸（EPA）、プロスタサイクリン（Prostacycline; PG12）誘導体等が商品化されている。しかし、これら薬剤は特異性がないため、生体内においては血栓以外の部分にも影響を及ぼし、生体内に残存した場合、出血等を引き起こす可能性がある。その他に、ヒルジン（hirudin）、合成抗トロンビン（synthetic antithrombin）、チクロピジン（Ticlopidin）等の抗血栓活性も報告されているが、まだ実用化には至っていない。

血栓溶解剤としては、ストレプトキナーゼ（streptokinase）、ウロキナーゼ（urokinase）のようなプラスミノゲンアクチベーター（plasminogen activator）

gen activator) を血栓が生成された患者に静脈注射して、体内の血栓溶解系を活性化する治療法が一般的に使われている。これらが血栓を溶解させる効果は、幾多の臨床実験で立証されたが、抗血栓剤又は血栓形成予防剤と同様、血栓に対する特異性が無く、血栓を治療する間に全身出血する等の副作用がある。また組織型プラスミノゲンアクチベーター (tissue-type plasminogen activator: tPA) は血栓に対する選択性が高く、理想的な血栓溶解剤と考えられたが、実際に臨床治療に適用した結果、程度の差はあるが相変らず全身出血等の副作用があった。また血液内での半減期が非常に短く、薬効の持続時間が短いため、体内で薬効を維持するためには投与量が多くなければならず、そのため治療費用が従来の血栓溶解剤に比べ非常に高いという問題点がある。

#### 【0004】

このような医薬品が血栓の生成予防に使用されてはいるものの、血栓除去にあまり著しい効果を現わすことが無く、深刻な副作用を誘発するため、最近では、医薬品による治療よりは食生活を通じて病気を予防し、体質を調節又は活性化させる機能を持った成分又は食品成分に対する研究も注目されるようになってきている。

食品成分としては、ナットウキナーゼや多価不飽和脂肪酸、グルコサミン、タマネギの薄皮 (例えば、特許文献1参照。) 等の素材が知られているが、風味や性状等に問題があり、幅広く食品に応用できなかった。

また、最近では、キウイフルーツ抽出物 (例えば、特許文献2参照。) についての特許が公開されたが、中性域での活性が弱いという欠点がある。

#### 【0005】

【特許文献1】特開2002-171934号公報 (第2頁)

【特許文献2】特開2003-171294号公報 (第2頁-5頁)

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

本発明の課題は、幅広い飲食品に使用可能な外因系凝固予防組成物及びそれを含有する飲食品、医薬部外品及び医薬品を提供することにある。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

本発明者らは様々な天然植物を利用して抗凝固成分を捜す目的で、多角的に研究検討した結果、ひじき又はその抽出物に優れた抗外因系凝固活性があることを見出し、本発明を完成させた。

#### 【発明の効果】

#### 【0008】

本発明で得られたひじき又はその抽出物を含有する外因系凝固予防組成物は、抗凝固試験の結果から、外因系凝固の生成を抑制する効果が高いことがわかった。

特にひじきは、昔から人間が日常食生活に使用してきた天然植物由来なので、従来使用していた薬剤とは違い、体内で出血を起こす副作用が無く安全である。

本発明はひじき又はその抽出物を含有する外因系凝固予防組成物を各種飲食品及び医薬品等に利用して、血栓の生成を抑制することで脳出血、脳梗塞、心筋梗塞、動脈硬化及び冠状動脈症のような心血管疾患を予防することができる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0009】

本願発明に用いるひじきとは、学名：ヒジキア・フシフォルミス (Hijikia fusiformis) といい、褐藻類、ホンダワラ科に属する海藻である。北海道日高地方以南の太平洋岸、瀬戸内海、兵庫県付近以西の日本海側、九州沿岸に分布する日本近海の特産である。乾物は黒褐色であるが、生の時は黄褐色をしている。ひじきは波の荒い外洋の岩礁上、低潮線付近に生育し、体は濃緑褐色、根は絡み合った繊維状でよく発達し、岩上を這うように成長する。体の茎は軟骨質で円柱状、太さ3~4mm、長さ0.5~

1 mmであり、茎から細長い円柱状の葉と小枝を側出し、葉は幼体では多肉質で平たく、成体では葉は線形となり3~10 cm、多くは先端が尖り、中がしっかりしているが、しばしば先端が膨らむ棍棒状になったり、中空で気泡をかねるものもあり、春から初夏にかけて繁茂する。渋みが多くそのまま生では食べられないが、鉄釜で数時間水煮することによって渋みが取れ、色素も除かれ、これを日光で乾燥したのが「干しひじき」である。干しひじきのうち小枝部分だけを集めたものが「芽ひじき、米ひじき又は姫ひじき」、茎状の長い部分（主軸部分）ものを「長ひじき」と呼ばれている。芽ひじきは水につけて戻すと、かさで3倍、重さで約6倍になる。また、別称としてひずきも、ねいり、ちょうせんひじき、みちひじき等とも称されている。

#### 【0010】

本発明において、ひじきの部位としては、小枝部分及び主軸部分が用いられる。その形態は、特に限定するものではなく、生ひじき、干しひじき、乾燥ひじき、ひじき粉末等のいずれでも良い。

ひじき粉末の場合は、そのままでも使用できるが、ひじき粉末を生ひじき、干しひじき、乾燥ひじき等、水不溶性成分を含んでいるので、抽出により、水不溶性成分が除去されていることが好ましい。

抽出の際、生ひじき、干しひじき、乾燥ひじきを使用する場合は、抽出効率を高めるためにミキサー等により破碎、均質化したものを用いることが好ましい。

干しひじき又は乾燥ひじきを使用する場合は、抽出効率を高めるために40メッシュ以下の粒度になるように粉碎されていることが好ましい。

#### 【0011】

抽出方法は、抽出溶媒、抽出温度等、特に限定されるものではなく、抽出溶媒としては、水、塩基、酸、親水性溶媒、アセトンを使うことができる。親水性溶媒はメチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコールの低級アルコール群より選ばれる1種類以上が操作性、抽出効率の点から好ましい。特に好ましくは、水、塩基、酸のいずれかである。

酸又は塩基を抽出溶媒に使用する場合、抽出物を中和させることが好ましい。中和反応によって生成された塩は、透析法やゲル濾過等、公知の方法により、取り除くことができる。水を抽出溶媒として用いた場合には、上記のような中和反応は必要なく、生成された塩を取り除く必要もないため、水を用いることが更に好ましい。

この時使用する酸としては、特に限定するものではなく、大部分の酸を使うことができるが、好ましくは、入手のしやすさ及び操作性の点により塩酸、硫酸より選ばれる1種又は両者の併用である。

また、塩基としては、特に限定するものではなく、大部分の塩基を使うことができるが、好ましくは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムより選ばれる1種又は両者の併用である。

抽出に使用される酸又は塩基の濃度は、抽出物を酵素処理する前であっても後であっても特に限定するものではなく、酸又は塩基の強さによって変化するが、操作性及び抽出効率の点より、0.01~0.5モルの濃度を使用することが好ましい。

#### 【0012】

上記の抽出物は、そのままでも使用できるが、濾過、遠心分離及び分留により、不溶性物質及び溶媒を取り除くことにより、血栓予防効果が高くなり、応用範囲も広がるので好ましい。

不溶性物質及び溶媒を取り除いた後、抽出液をそのまま又は濃縮した後に必要に応じ有機溶媒用いて分配を行い、それぞれの溶媒可溶画分を得る。これら溶媒可溶画分は、更に血栓予防効果が高くなるので好ましい。有機溶媒としてはメチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコールの低級アルコールや酢酸エチル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、メチルエーテル、メチルイソブチルケトン、ヘキサン、アセトン又はクロロホルムが使用できる。また可溶画分の純度を上げる為には、他の疎水性溶媒による分配を組み合わせることもできる。これら溶媒の濃

度としては、特に限定するものではないが、収率及び効果の点より、終濃度として20～80%が好ましく、20～60%が更に好ましい。

さらに純度を高める為に、フェノール系、スチレン系、アクリル酸系、エポキシアミン系、ピリジン系、メタクリル系などを母体とした疎水性樹脂を用いることも可能である。その場合、樹脂吸着後の溶離液としては、メチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコールなどの低級アルコール及びアセトンを単独又は水溶液として使用できる。

抽出物及び画分はそのままでの使用も可能だが、必要であれば噴霧乾燥や凍結乾燥等の手段により乾燥粉末化させて使用することも可能である。

#### 【0013】

本願発明において外因系凝固予防効果は、例えば、外因系血液凝固システムに対する抗血液凝固活性を測定する方法であるプロトロンビン時間 (prothrombin time: PT) を測定することにより確認することができる。

#### 【0014】

本願発明の外因系凝固予防組成物は、飲食品、医薬品、飼料等に応用でき、好ましくは、人が手軽に摂食できる飲食品又は医薬品が好ましい。

本願発明における飲食品とは溶液、懸濁物、粉末、固体成形物等経口摂取可能な形態であれば良く特に限定するものではない。より具体的には、即席麺、レトルト食品、缶詰、電子レンジ食品、即席スープ・みそ汁類、フリーズドライ食品等の即席食品類、清涼飲料、果汁飲料、野菜飲料、豆乳飲料、コーヒー飲料、茶飲料、粉末飲料、濃縮飲料、栄養飲料、アルコール飲料等の飲料類、パン、パスタ、麺、ケーキミックス、から揚げ粉、パン粉等の小麦粉製品、飴、キャラメル、チューイングガム、チョコレート、クッキー、ビスケット、ケーキ、パイ、スナック、クラッカー、和菓子、デザート菓子等の菓子類、ソース、トマト加工調味料、風味調味料、調理ミックス、たれ類、ドレッシング類、つゆ類、カレー・シチューの素等の調味料、加工油脂、バター、マーガリン、マヨネーズ等の油脂類、乳飲料、ヨーグルト類、乳酸菌飲料、アイスクリーム類、クリーム類等の乳製品、冷凍食品、魚肉ハム・ソーセージ、水産練り製品等の水産加工品、畜肉ハム・ソーセージ等の畜産加工品、農産缶詰、ジャム・マーマレード類、漬け物、煮豆、シリアル等の農産加工品、栄養食品、錠剤、カプセル等が例示される。

#### 【0015】

本願発明の外因系凝固予防組成物の飲食品としての摂取量は、本発明の病気の状態、病人の体重、年齢、体質、体調等によって調整されるべきであるが、一般に1日あたり、外因系凝固予防組成物として0.05g～20g、好ましくは0.1g～5gの範囲で適宜選択することができる。これを病気の状態や食品等の形態によって1日1ないし数回にわけて摂取することができる。

#### 【0016】

本願発明において、外因系凝固予防組成物又は、それを含有する飲食品等に加工する際に、各種栄養成分を強化することができる。

強化できる栄養成分としては、ビタミンA、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ナイアシン(ニコチン酸)、パントテン酸、葉酸等のビタミン類、リジン、スレオニン、トリプトファン等の必須アミノ酸類や、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅等のミネラル類及び、例えば、 $\alpha$ -リノレン酸、EPA、DHA、月見草油、オクタコサノール、カゼインホスホペプチド(CPP)、カゼインカルシウムペプチド(CCP)、水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、オリゴ糖等の人の健康に寄与する物質類、その他の食品や食品添加物として認可されている有用物質の1種又は2種以上が使用できる。

#### 【0017】

本願発明における医薬部外品及び医薬品とは、経口または非経口投与に適した賦形剤、その他の添加剤を用いて、常法に従って、経口製剤または注射剤として調製することができる。好ましいのは、経口製剤であり、最も好ましいのは、容易に服用でき且つ保存、持

ち運びに便利な経口固形製剤である。

経口固形製剤としては、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、徐放剤等が用いられる。このような固形製剤においては、適宜の薬理学的に許容され得る坦体、賦形剤（例えばデンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど）、結合剤（例えばデンプン、アラビアガム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなど）、崩壊剤（例えばカルボキシメチルセルロース、タルクなど）、などと混合し、常法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、徐放剤等を調整することが出来る。経口液状製剤は、製薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与としての注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えばラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保管フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

本願発明の外因系凝固予防組成物の医薬品としての投与量は、投与ルート、疾患の症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、成人 1 人当たり有効成分約 50 mg ~ 2 g / 日、好ましくは 100 ~ 500 mg / 日である。

#### 【0018】

以下本発明を、実施例にて詳細に説明するが、次の実施例は、本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【実施例】

#### 【0019】

(実施例 1) 外因系凝固予防組成物の調製 1

乾燥ひじきを 40 メッシュ以下に粉碎し、その粉末 100 g に、蒸留水 3 L を加え、100℃で 3 時間抽出した。その後、遠心分離 (8500 rpm、10 分間) し、その上清を濾過し、抽出物と残渣を分離した。その濾液を減圧濃縮し、その後、凍結乾燥し、本願発明の外因系凝固予防組成物 A 23.8 g (収率 23.8%) を得た。

#### 【0020】

(試験例 1) 抗外因系凝固活性の確認 1

本願発明の外因系凝固予防組成物の抗外因系凝固活性を、血液凝固測定計 (Coagulometer) を使用して、健常人の血小板の浮遊液 (platelet rich plasma) 40  $\mu$ L に、標準ヘパリンを蒸留水で希釈して 0、0.05、0.1、0.2 及び 0.3 U/mL に調整したヘパリン試液の試料 10  $\mu$ L を加え、37℃で 1 分間反応させた。その後 PT 試薬 100  $\mu$ L を加えて、血漿が凝固されるまでの時間を測定し、PT を測定した。このヘパリン試液の濃度と PT と関係から下記のヘパリン様活性値 (U/mg) の数式を求めた。

ヘパリン様活性値 (U/mg) =  $(2.0438 \times \text{Log (試料の PT)} - 4.8867) / \text{試料濃度 (mg/mL)}$

そして、本願発明の外因系凝固予防組成物 A の濃度を固形分濃度として、0.078、0.156、0.313、0.625、1.25 mg/mL としてなるように蒸留水で希釈して試料を調整し、同じ方法で PT を測定し、上記数式に当てはめて各試料濃度におけ



るヘパリン (1 U/mL) に対するヘパリン様活性値を求めた。

また、ヘパリン試液濃度 0 mg/mL を対照とした各試料濃度における PT 比を下記の数式によって計算した。

PT 比 = 試料添加時の PT / 対照 (ヘパリン試液濃度 0 mg/mL) の PT  
これらの結果を表 1 及び表 2 に示す。

【0021】

【表 1】

標準ヘパリン	
ヘパリン濃度 (U/mL)	PT (sec)
1	18.1
0.5	13.2
0.25	12.3
0.125	11.8
0.0625	11.6
0	10.9

【0022】

【表 2】

外因系凝固予防組成物			
試料濃度 (mg/mL)	PT (sec)	ヘパリン様活性値 (U/mg)	PT 比
1.25	34.5	1.88	3.17
0.625	18.3	1.69	1.68
0.313	14.9	2.03	1.37
0.156	12.4	1.66	1.14
0.078	11.6	1.57	1.06

【0023】

表 2 の結果により、本願発明の外因系凝固予防組成物 A は、抗血液凝固剤として使用されているヘパリンに換算したヘパリン様活性値は平均 1.77 U/mg であり、高く、また、外因系凝固予防組成物の濃度を増加と共に比例して PT 及び抗外因系凝固活性も増加することが確認できた。

【0024】

(実施例 2) 外因系凝固予防組成物の調製 2

乾燥ひじきを 40 メッシュ以下に粉碎し、その粉末 200 g に、蒸留水 6 L を加え、100℃で 3 時間抽出した。遠心分離 (8500 rpm、10 分間) し、その上清を濾過し、抽出物と残渣を分離した。その後、その残渣に蒸留水 6 L を加え、同条件でもう 1 回繰り返し抽出し、それぞれの抽出液をあわせた後、減圧濃縮し、400 mL とした。この濃縮液にエチルアルコールを加え、500 mL になるように調製 (最終エチルアルコール濃度 20%) した後、室温で 24 時間静置して、不溶性成分を沈殿させた。遠心分離 (8500 rpm、10 分間) で沈殿物を分離し、その沈殿物に蒸留水 1 L を加え再溶解し、濾過して不溶性成分除去した。その濾液を減圧濃縮後、凍結乾燥して本願発明の外因系凝固予防組成物 B 32.8 g (収率 16.4%) を得た。また、同様にして得た濃縮液にエチルアルコールを加え、最終エチルアルコール濃度を 60% 及び 80% とした時の不溶性成分を沈殿させ、同様の操作をして本願発明の外因系凝固予防組成物 C 28.4 g (収率 14.2%) 及び D 21.2 g (収率 10.6%) を得た。また、最終エチルアルコール濃度 60% の上清にエチルアルコールを加えてエチルアルコールの終濃度を 80% にして沈

殿させ、同様の操作をして本願発明の外因系凝固予防組成物 E 2.8 g (収率 1.4%) を得た。

### (実施例 3) 外因系凝固予防組成物の調製 3

乾燥ひじきを 40 メッシュ以下に粉碎し、その粉末 100 g に、50% エチルアルコール水 3 L を加え、室温で 3 日間放置し、抽出した。その後、遠心分離 (8500 rpm、10 分間) し、その上清を濾過し、抽出物と残渣を分離した。その濾液を減圧濃縮し、その後、凍結乾燥し、本願発明の外因系凝固予防組成物 F 21.1 g (収率 21.1%) を得た。

### 【0025】

#### (試験例 2) 抗外因系凝固活性の確認 2

実施例 1 で得られた外因系凝固予防組成物 A、実施例 2 で得られた外因系凝固予防組成物 B、C、D、E 及び実施例 3 で得られた外因系凝固予防組成物 F について固形分濃度として 0.2 mg/mL の濃度で、PT を測定した。そして試験例 1 のヘパリン様活性値 (U/mg) の計算式に当てはめて各外因系凝固予防組成物のヘパリン様活性値及び PT 比を求めた。また、実施例 2 における 80% エチルアルコールでの上清画分についても同様にして試料を調整し、ヘパリン様活性値及び PT 比を求めた。その結果を表 3 に示す。

### 【0026】

【表 3】

	PT (sec)	ヘパリン様活性値 (U/mg)	PT 比
外因系凝固予防組成物 A	13.3	2.01	1.22
外因系凝固予防組成物 B	15.5	3.58	1.42
外因系凝固予防組成物 C	16.8	4.4	1.54
外因系凝固予防組成物 D	17.6	4.87	1.61
外因系凝固予防組成物 E	18.8	5.55	1.72
外因系凝固予防組成物 F	15.8	3.77	1.45
80% エチルアルコール 上清画分	11.1	0.16	1.02

### 【0027】

表 3 より、実施例 2 において得たエチルアルコール沈殿成分について高いヘパリン様活性値を示すことが確認でき、優れた抗外因系凝固効果はエチルアルコールによる沈殿部分に含まれることがわかった。

### 【0028】

#### (実施例 4) 外因系凝固予防組成物含有食品 (錠菓) の調製

実施例 1 で得られた外因系凝固予防組成物 A 5 g、乳糖 30 g、DHA 含有粉末油脂 (サンコート DY-5; 太陽化学株式会社製) 12 g、シヨ糖脂肪酸エステル 4 g、ヨーグルト香料 4 g を混合し、この混合物をロータリー式打錠機を用いて加圧成形して 1 錠が 300 mg の本願発明の外因系凝固予防組成物含有飲食品 (錠菓) を得た。

### 【0029】

#### (実施例 5) 外因系凝固予防組成物含有飲料の調製

実施例 2 で得られた外因系凝固予防組成物 B 5 g 及び、1/5 濃縮グレープフルーツ透明果汁 2.1 g、エリスリトール 30 g、クエン酸結晶 2.5 g、クエン酸三ナトリウム 0.5 g、L-アスコルビン酸 0.5 g、乳酸カルシウム 1.93 g、CCP 0.15 g、グレープフルーツ香料 1.0 を水に混合溶解して、全量を 1000 mL とし、それを 100 mL の瓶に充填し、キャップで密栓した後、90℃、30 分間加熱殺菌をして、本願

発明の外因系凝固予防組成物含有飲食品を得た。

【0030】

(実施例6) 外因系凝固予防組成物含有飲料(野菜果汁混合飲料)の調製

実施例2で得られた外因系凝固予防組成物A 0.2g及び、グアーガム分解物(サンファイバーR; 太陽化学株式会社製) 3gを市販の野菜果汁混合飲料100mLに添加混合溶解して、本願発明の外因系凝固予防組成物含有飲食品(野菜果汁混合飲料)を得た。

【0031】

(実施例7) 外因系凝固予防組成物含有クッキーの調製

実施例2で得られた外因系凝固予防組成物D 4g及び、市販のケーキミックス粉200gを容器に入れた後、バター35gを入れ、木杓子で混ぜ合わせた。それに溶き卵25gを加えて、なめらかな生地になるまで良く練った。小麦粉を振った台の上に生地を取り出し、さらに小麦粉を振って麺棒で5mmの厚さに伸ばし、丸型で抜き、それを170℃のオーブンで10分間焼いて、1個約5gの本願発明の外因系凝固予防組成物含有クッキーを得た。

【0032】

(実施例8) 外因系凝固予防組成物含有ヨーグルトの調製

実施例2で得られた外因系凝固予防組成物C 10g、市販の脱脂乳(明治乳業社製。蛋白質含量34%) 0.95kg、及び市販の無塩バター(雪印乳業社製) 0.35kgを温水8Lに溶解し、均質化し、全量を10Lに調整した。次いで、90℃で15分間加熱殺菌し、冷却し、市販の乳酸菌スターター(ハンゼン社製) 0.03kg(ストレプトコッカス・サーモフィラス 0.02kg及びラクトバシラス・ブルガリクス 0.01kg)を接種し、均一に混合し、100mLの容器に分注、充填し、密封し、37℃で20時間発酵させ、のち冷却し、本願発明の外因系凝固予防組成物含有ヨーグルトを得た。

【0033】

(実施例9) 外因系凝固予防組成物含有経口流動食の調製

カゼインナトリウム(DMV社製) 100g、卵白酵素分解物(太陽化学社製) 85g、デキストリン(松谷化学社製) 200g水2Lに溶解し、水相をタンク内に調製した。これとは別に、MCT(花王社製) 90g、パーム油(不二製油社製) 35g、サフラワー油(太陽油脂社製) 35g、レシチン(太陽化学社製) 1.4g、消泡剤(太陽化学社製) 2gを混合溶解し、油相を調製した。タンク内の水相に油相を添加し、攪拌して混合した後、70℃に加温し、更に、ホモゲナイザーにより14.7MPaの圧力で均質化した。次いで、90℃で10分間殺菌した後、濃縮し、噴霧乾燥して、中間製品粉末約510gを調製した。この中間製品粉末500gに実施例2で得られた外因系凝固予防組成物B 10g、デキストリン(松谷化学社製) 390g、グアーガム分解物(サンファイバーR; 太陽化学株式会社製) 45g、少量のビタミンとミネラルおよび粉末香料を添加し、均一に混合して、外因系凝固予防組成物を含有する経口流動食約950gを得た。

【0034】

(実施例10) 外因系凝固予防組成物含有錠剤の調製

実施例3で得られた外因系凝固予防組成物F 10g、結晶セルロース5g、トウモロコシデンプン13.8g、乳糖32.5g、ヒドロキシプロピルセルロース3.3gを混合し、顆粒化した。この顆粒化物にステアリン酸マグネシウム1.0gを加え、均一に混合し、この混合物をロータリー式打錠機を用いて加圧成形して一錠が130mgの本願発明の外因系凝固予防組成物含有錠剤を得た。

【0035】

本発明の実施態様ならびに目的生成物を挙げれば以下の通りである。

- (1) ひじき又はその抽出物を含有することを特徴とする外因系凝固予防組成物。
- (2) ひじき抽出物が、ひじきから水、塩基、酸、親水性溶媒により抽出されていることをより抽出されていることを特徴とする前記(1)記載の外因系凝固予防組成物。
- (3) ひじき抽出物が、ひじきから水により抽出されていることを特徴とする前記(1)又は(2)記載の外因系凝固予防組成物。

(4) 親水性溶媒がメチルアルコール、エチルアルコール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコールの群より選ばれる少なくとも1種類以上の低級アルコールであることを特徴とする前記(1)又は(2)の外因系凝固予防組成物。

(5) ひじき抽出物から有機溶媒により分画されていることを特徴とする前記(1)～(4)いずれか記載の外因系凝固予防組成物。

(6) 有機溶媒がメチルアルコール、エチルアルコール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、酢酸エチル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、メチルエーテル、メチルイソブチルケトン、ヘキサン、又はクロロホルムからなる群より選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする前記(5)記載の外因系凝固予防組成物。

(7) ひじき又はその抽出物がエチルアルコールにより分画されていることを特徴とする前記(1)～(4)いずれか記載の外因系凝固予防組成物。

(8) ひじき又はその抽出物が、エチルアルコールにより沈殿成分として分画されていることを特徴とする前記(1)～(4)いずれか記載の外因系凝固予防組成物。

(9) ひじき又はその抽出物が、エチルアルコールで分画する際のエチルアルコール濃度が、20～80%であり、その沈殿画分であることを特徴とする前記(8)記載の外因系凝固予防組成物。

(10) ひじき又はその抽出物が、エチルアルコールで分画する際のエチルアルコール濃度が、20～60%であり、その沈殿画分であることを特徴とする前記(8)記載の外因系凝固予防組成物。

(11) ひじき又はその抽出物が、疎水性樹脂を用いたクロマトグラフィーやカラムにより純度を高めることを特徴とする前記(1)～(10)いずれか記載の外因系凝固予防組成物。

(12) 疎水性樹脂が、フェノール系、スチレン系、アクリル酸系、エポキシアミン系、ピリジン系、メタクリル系などを母体とすることを特徴とする前記(11)記載の外因系凝固予防組成物。

(13) 前記(1)～(12)いずれか記載の外因系凝固予防組成物を含有することを特徴とする飲食品。

(14) 前記(1)～(12)いずれか記載の外因系凝固予防組成物を含有することを特徴とする医薬品。

(15) 前記(1)～(12)いずれか記載の外因系凝固予防組成物を含有することを特徴とする医薬品。

(16) 前記(1)～(12)いずれか記載の外因系凝固予防組成物を含有することを特徴とする飼料。

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0036】

本発明で得られたひじき又はその抽出物を含有するの外因系凝固予防組成物は、血液凝固体系の外因性経路に関与する多くの因子または最終段階であるフィブリンの形成を阻害し、血栓の生成を抑制する血栓予防効果が高く、各種飲食品及び医薬品等に利用して、血栓の生成を抑制することで脳出血、脳梗塞、心筋梗塞、動脈硬化及び冠状動脈症のような心血管疾患を予防することができる。

## 【書類名】 要約書

## 【要約】

## 【課題】

現在さまざまな医薬品が血栓の生成予防に使用されてはいるものの、血栓除去にあまり著しい効果を現わすことが無く、深刻な副作用を誘発するため、最近では、医薬品による治療よりは食生活を通じて病気を予防し、体質を調節又は活性化させる機能を持った成分又は食品成分に対する研究も注目されるようになってきている。本発明は、幅広い飲食品に使用可能な外因系凝固予防組成物及びそれを含有する飲食品、医薬部外品及び医薬品を提供することを目的とする。

【解決手段】 ひじき又はその抽出物を含有することにより上記課題を解決する。

【選択図】 なし

特願 2004-328521

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000204181]

1. 変更年月日

[変更理由]

住 所

氏 名

1990年 8月22日

新規登録

三重県四日市市赤堀新町9番5号

太陽化学株式会社

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017780

International filing date: 30 November 2004 (30.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-328521  
Filing date: 12 November 2004 (12.11.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 04 February 2005 (04.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse